

## University of Groningen

### Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen in Nederland

Mantel, Maartje; Malingre, Paul; Schaafsma, Evelyn

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2002

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Mantel, M., Malingre, P., & Schaafsma, E. (2002). *Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen in Nederland*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Signalement

## off-label gebruik van geneesmiddelen

DGV, Nederlands instituut voor  
verantwoord medicijngebruik



*Auteurs*

Dr. drs. J.E. de Metz, stafadviseur medisch-farmaceutische zaken DGV  
Drs. M. Stroo, adviseur DGV

*Met medewerking van*

Drs. R.J.W.M. Coolen van Brakel, directeur-bestuursvoorzitter DGV

november 2002



**DGV NEDERLANDS INSTITUUT  
VOOR VERANTWOORD MEDICIJNGEBRUIK**

Postbus 3089, 3502 GB Utrecht  
Churchillaan 11, 3527 GV Utrecht  
tel 030 291 62 16 fax 030 296 29 12  
post@dgvinfo.nl [www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl)



# Signalement

## off-label gebruik van geneesmiddelen

### Samenvatting

In dit signalement van DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik, wordt eerst in een inleiding behandeld wat wordt verstaan onder off-label gebruik van geneesmiddelen en waarom off-label voorschrijven aandacht verdient. Vervolgens wordt ingegaan op off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland, op de vraag waarom off-label wordt voorgeschreven en de problemen die kunnen ontstaan door off-label voorschrijven. Aandacht krijgt ook het standpunt van de overheid (de minister van VWS) ten aanzien van off-label voorschrijven. In de beschikbare literatuur en het onderzoek van de Wetenschapswinkel worden aanbevelingen gedaan om de situatie rondom off-label voorschrijven en kindermedicatie te verbeteren. Deze worden in het signalement weergegeven. Het signalement wordt beëindigd met aanbevelingen door DGV en tenslotte de gebruikte literatuur.

### 1 Inleiding

Onder off-label gebruik wordt volgens het Geneesmiddelenbulletin verstaan het gebruik van een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie. Onder unlicensed gebruik van geneesmiddelen wordt verstaan het toepassen van een geneesmiddel in een andere farmaceutische vorm dan waarvoor registratie heeft plaatsgevonden. Op unlicensed gebruik wordt in dit signalement niet apart ingegaan.

Het buiten-indicatie voorschrijven (off-label use) is een veelvoorkomend gebruik bij artsen (zie bijvoorbeeld het Geneesmiddelenbulletin). Het is wettelijk niet verboden. Onvoldoende is in kaart gebracht in welke mate het in Nederland voorkomt. Het is niet duidelijk of het problemen veroorzaakt, of er voldoende rationele onderbouwing is voor off-label voorschrijfgedrag en bij welke aandoeningen het meer of minder voorkomt. DGV is van mening dat het off-label voorschrijven van geneesmiddel gerichte aandacht verdient omdat, gezien de hiervoor genoemde aspecten, verantwoord medicijngebruik niet kan worden gegarandeerd. DGV heeft de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen van de Rijksuniversiteit Groningen eind 2001 gevraagd om als voorbereiding voor het signalement een voorstudie te verrichten (zie bijlage 1).

### 2 Off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland

Een literatuurstudie maakte deel uit van het onderzoek van de Wetenschapswinkel. Hieruit blijkt dat veel van de gepubliceerde studies vooral over het off-label en unlicensed gebruik bij kinderen gaan. Er zijn twee studies bij kinderen voorhanden die in Nederland zijn uitgevoerd. Een studie met betrekking tot klinisch voorschrijven liet zien dat tweederde van het aantal

voorgeschreven geneesmiddelen off-label of unlicensed is. In een andere studie bleek 40 procent van extramuraal voorgeschreven geneesmiddelen off-label of unlicensed te zijn. Er zijn bij volwassenen volgens de Wetenschapswinkel alleen studies voorhanden die zich richten op specifieke groepen. Om een voorbeeld te geven: in een Oostenrijkse studie werd bij 66,5 procent van de patiënten die een antipsychoticum gebruikten een geneesmiddel off-label voorgeschreven (Weiss et al.). In een andere, in Nederland uitgevoerde studie lag het percentage op 37,4 procent off-label bij 97 mannen en 22,1 procent bij 95 vrouwen (Rijcken et al.). Een bekend voorbeeld in Nederland van off-label voorschrijven is het geneesmiddel rofecoxib (Vioxx R), in november 1999 geregistreerd voor de indicatie symptomatische behandeling van artrose. In een onderzoek bij huisartsen (Jabaaij et al) blijkt rofecoxib slechts in 13 procent van de voorschriften voorgeschreven te zijn voor de indicatie artrose<sup>1</sup>. Uit andere studies blijkt volgens de Wetenschapswinkel ook dat geneesmiddelen met mogelijke ernstige bijwerkingen off-label worden gebruikt. Het proefschrift Unlicensed and off-label drug use in children (2002) beschrijft onder meer een onderzoek met behulp van de zogenaamde Integrated Primary Care Information database. Het eenjaars risico op een unlicensed of een off-label voorschrift bleek daarin 46 procent voor kinderen met tenminste één voorschrift.

In interviews die de Wetenschapswinkel hield gaven de geïnterviewden aan dat het op het ogenblik moeilijk is een goed beeld van het off-label voorschrijven in Nederland te krijgen. De mate waarin geneesmiddelen off-label worden ingezet vinden de meeste geïnterviewden moeilijk in te schatten. Het merendeel van de geïnterviewden is van mening dat het off-label voorschrijven voornamelijk bij kinderen voorkomt. Verder worden ook genoemd de groep van ouderen. Over de vraag bij welke aandoeningen veel off-label wordt voorgeschreven bestaan wisselende meningen. Ook over de vraag of nu de huisartsen of de specialisten het meest off-label voorschrijven bestaat geen eenduidigheid bij de geïnterviewden. De mate waarin geneesmiddelen off-label worden voorgeschreven vinden de meeste geïnterviewden moeilijk om in te schatten omdat daarover geen cijfers voorhanden zijn. DGV concludeert dat onvoldoende bekend is over de omvang en doelgroepen van off-label voorgeschreven geneesmiddelen en over de aandoeningen waarbij dit gebeurt.

### 3 Waarom wordt er off-label voorgeschreven?

In het onderzoek uitgevoerd door de Wetenschapswinkel worden de volgende redenen opgesomd:

- De arts baseert zich op eigen ervaring en kennis. De arts laat zich niet alleen leiden door de bijsluiter, maar ook door de wetenschappelijke literatuur en informatie van vakgenoten.
- De arts schrijft off-label voor op grond van de aanname dat de indicaties van geneesmiddelen door de farmacotherapeutische klasse is bepaald (klasse effect).
- De arts wil een patiënt helpen en soms zijn er geen andere mogelijkheden beschikbaar.
- Het ligt in de aard van artsen om te experimenteren.
- Het geneesmiddel wordt als placebo gebruikt.
- Voor kinderen geldt dat veel geneesmiddelen alleen zijn geregistreerd voor gebruik door volwassenen. Artsen zien zich daardoor soms genoodzaakt om bij kinderen vaak off-label voor te schrijven.

Het Geneesmiddelenbulletin geeft aan dat de ontwikkelingen in de farmacotherapie zo snel gaan dat de registratiedossiers achterlopen bij de praktijk. Bij registratie is er slechts beperkte kennis over de eigenschappen van een geneesmiddel. Alleen door het toe te passen komt men

<sup>1</sup> Inmiddels zijn de indicaties van rofecoxib verruimd.

daarover meer te weten. In de loop van de tijd ziet men bij sommige geneesmiddelen dat deze door de opgedane ervaringen worden toegepast in indicaties waarvoor ze (nog) niet zijn geregistreerd. De vraag is volgens het Geneesmiddelenbulletin of hier sprake is van oneigenlijk gebruik of voortgang van de kennis die het off-label gebruik van deze geneesmiddelen rechtvaardigen. Het Geneesmiddelenbulletin geeft als voorbeeld van ervaringen in de loop van de jaren die leiden tot nieuwe geregistreerde indicaties het gebruik van acetylsalicylzuur als trombocytenaggregatieremmer.

Het gebruik van geneesmiddelen in indicaties waarvoor ze niet zijn geregistreerd kan echter ook ernstige problemen met zich meebrengen. Het Geneesmiddelenbulletin geeft als voorbeeld het opwekken van abortus met misoprostol bij zwangerschappen.

DGV wil erop wijzen dat er meerdere voorbeelden in de literatuur zijn te vinden van geneesmiddelen waarvoor langdurig naar indicaties is gezocht. Men kan zich afvragen welke problemen er zijn opgetreden voordat een indicatie is gevonden. Bij bèta-interferon is lang gezocht naar een indicatie voordat het geregistreerd kon worden voor multiple sclerose. Een tweede voorbeeld is bupropion, dat als antidepressivum een ongunstig profiel bleek te hebben, maar waarvan door het te laten registreren voor de indicatie rookverslaving de ontwikkelingskosten toch worden terugverdiend. Het risico bestaat dat dit soort vormen van onderzoek stimuleert tot het off-label voorschrijven van allerlei andere preparaten met alle kansen van dien op risico's.

#### 4 Nadelen van en problemen bij off-label voorschrijven van geneesmiddelen

In het Geneesmiddelenbulletin van december 2000 werd aandacht geschonken aan de nadelen van en problemen bij het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie.

- ▶ Bij de registratie van een geneesmiddel heeft op basis van de door de farmaceutische industrie aangeleverde informatie een zorgvuldige afweging plaatsgevonden van de balans tussen het therapeutisch effect en de bijwerkingen voor een bepaalde patiëntenpopulatie bij de desbetreffende indicatie. Voor een indicatie die niet geregistreerd is heeft geen afweging plaatsgevonden tussen werkzaamheid en veiligheid of is het zelfs mogelijk dat deze balans als negatief is beoordeeld.
- ▶ Het is mogelijk dat een off-label indicatie geweigerd is door de registratie-autoriteit. Een probleem is dat aanvragen en afwijzingen niet bekend gemaakt worden.
- ▶ Bij geneesmiddelen die off-label of unlicensed worden voorgeschreven is dus de balans schadelijkheid/werkzaamheid niet of niet goed onderzocht. Er kunnen dan onvoorziene bijwerkingen optreden. Ook is er waarschijnlijk te weinig bekend over de effectiviteit. Als een middel minder effectief is in een off-label situatie bij gelijkblijvende kans op bijwerkingen is er dus sprake van verstoring van de balans schadelijkheid werkzaamheid. Er zijn aanwijzingen dat er waarschijnlijk een hoger risico is op bijwerkingen van geneesmiddelen wanneer deze off-label of unlicensed worden voorgeschreven.
- ▶ In principe geldt dat als het geneesmiddel niet voor de desbetreffende indicatie geregistreerd is, de arts het geneesmiddel niet dient voor te schrijven. Doet de arts dit toch, dan is hij primair verantwoordelijk voor zijn keuze en dus ook voor eventuele (ernstige) bijwerkingen. Hier wrekt het zich dat de indicatie op het recept niet verplicht is, want men kan niet controleren of de arts off-label heeft voorgeschreven.
- ▶ De bijsluiter bevat geen informatie over niet geregistreerde indicaties. De bijsluiter voldoet niet dus niet bij off-label voorschrijven. Off-label/unlicensed gebruik van geneesmiddelen kan daarom voor verwarring zorgen bij de patiënt. De patiënt moet dus mondeling goed

worden geïnformeerd over off-label voorschrijven. Het is daarnaast voor de apotheker moeilijk om zijn taak goed uit te voeren als het een off-label voorschrijven van een geneesmiddel betreft aangezien hij daarvan vaak geen weet heeft. De arts zou de patiënt eigenlijk altijd moeten informeren als hij off-label een geneesmiddel voorschrijft. Het is waarschijnlijk dat de praktijk anders is.

### Kindermedicatie

Alle hiervoor genoemde problematiek komt versterkt voor bij kindermedicatie. Dit komt omdat het doen van onderzoek bij kinderen door de farmaceutische industrie om verschillende redenen op barrières stuit. In een onderzoek dat RAND Europa<sup>2</sup> voor het College voor Zorgverzekeringen heeft uitgevoerd, in het daarop gebaseerde rapport van het CVZ<sup>3</sup> en in het proefschrift van 't Jong worden deze knelpunten uitvoerig opgesomd. Het gaat om:

- Gebrek aan evidence-based kennis over veiligheid, werkzaamheid en langetermijneffecten van zowel bestaande als nieuwe geneesmiddelen. Ook basale farmacokinetische kennis ontbreekt grotendeels.
- Barrières voor het doen van klinisch onderzoek, zoals ethische vraagstukken en financiële problemen. Kinderen gebruiken relatief weinig geneesmiddelen en vormen dus een kleine markt.  
Meer in het algemeen geldt dat meer onderzoek langere tijd betekent voordat een geneesmiddel kan worden geregistreerd. Ook specifiek onderzoek voor kleine patiëntengroepen is financieel onaantrekkelijk.
- De groeiende bezorgdheid bij de farmaceutische industrie voor onvoorziene bijwerkingen en lange termijn toxiciteit die moeilijk te bestuderen is. Daarom is het eenvoudiger om geen geneesmiddelen voor gebruik door kinderen uit te voeren.
- Versnipperde beschikbaarheid van praktijkkennis. Ervaringen met (ongeregistreerde) geneesmiddelen worden nog onvoldoende verzameld en gedeeld met andere artsen die dezelfde ziektebeelden behandelen. Artsen zouden echter aarzelen echter om bijwerkingen te melden omdat zij bang zijn aansprakelijk gesteld te worden.
- Problemen met betrekking tot toepassing van kennis in de praktijk. Een belangrijk probleem is de gebrekkige communicatie tussen kinderarts, huisarts en apotheker. Er werd gesteld dat apothekers met enige regelmaat afwijken van een voorschrift zonder hierover de arts te consulteren, terwijl apothekers stellen dat zij hun informatieplicht niet kunnen vervullen als de arts geen diagnose aangeeft op het recept.
- Relatief weinig belangstelling in Europa voor de problemen bij pediatrisch geneesmiddelengebruik en een substantieel gebrek aan financiering voor pediatrisch geneesmiddelenonderzoek.

In het onderzoek van de Wetenschapswinkel is nagegaan of off-label voorschrijven door de geïnterviewden als een probleem wordt gezien. Alleen de woordvoerders van de Inspectie en de NPCF zien het off-label voorschrijven van geneesmiddelen als een probleem. De inspectie: “de overheid doet goed haar best om een goed middel op de markt te brengen door naar onderzoek te kijken..... Wanneer het middel off-label wordt gebruikt kan de overheid de veiligheid niet meer waarborgen.” De andere woordvoerders vinden het geen probleem of kunnen niet inschatten of er sprake is van een probleem. Bijwerkingen worden gezien als het belangrijkste mogelijke probleem, verder zouden verminderd effect en onbekende/onverwachte interacties problemen kunnen zijn. Er zijn situaties waarvan alle geïnterviewden vinden dat off-label voorschrijven noodzakelijk is.

<sup>2</sup> PW 2002; 18: 626, I van Beusekom, M. van het Loo.

<sup>3</sup> In bijlage 2 worden apart de onderzoeksvragen, geconstateerde knelpunten en aanbevelingen van het CVZ opgesomd.

In het proefschrift van 't Jong wordt aangegeven dat hoewel het niet te bewijzen valt dat unlicensed of off-label gebruik van geneesmiddelen leidt tot een overall toename van de kans op bijwerkingen, er voorbeelden bekend zijn dat het wel het geval is.

## 5 Standpunt van de minister van VWS ten aanzien van off-label voorschrijven

In de afgelopen jaren is meerdere malen aandacht geschonken in de literatuur aan het voorschrijven van geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties. Dit was ook aanleiding voor enkele leden van de Tweede Kamer der Staten-Generaal om vragen te stellen over oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen (Kamervragen van 3 april 1996 en 30 augustus 1996). De minister antwoordde op de kamervraag van 3 april, waarin haar werd gevraagd een onderzoek in te stellen naar het gebruik van niet geregistreerde geneesmiddelen, dat zij het niet opportuun vindt om onderzoek in te stellen of maatregelen te treffen.

Zij geeft daarvoor de volgende redenen:

1. Oneigenlijk gebruik in de zin van toepassingen die niet opgenomen zijn in het registratiedossier hoeven niet per definitie onverantwoord te zijn. Het registratiedossier kan achterlopen ten opzichte van de wetenschappelijke inzichten zoals blijkt uit de literatuur.
2. Er is het medisch tuchtrecht bij volstrekt onverantwoord voorschrijven.
3. In het FTO tussen huisartsen en apotheken wordt al ingegaan op onjuist gebruik van geneesmiddelen en ook stellen de beroepsgroepen zelf richtlijnen en behandelprotocollen op teneinde de kwaliteit van het voorschrijven van geneesmiddelen te verbeteren.

In de kamervraag van 30 augustus 1996 onderscheidt de minister van VWS drie gevallen wanneer een geneesmiddel wordt gebruikt voor een indicatie waarvoor het niet is geregistreerd.

1. Een arts past een geneesmiddel toe zonder dat de werkzaamheid bij of de effectiviteit van die toepassing is onderzocht (redelijk vermoeden dat een geneesmiddel bij een andere indicatie ook werkzaam is). Volgens de minister is er dan sprake van een experimentele behandeling. De werkwijze van de arts moet passen in de standaard die in de geneeskunde wordt gehanteerd en er moet voldaan zijn aan de wettelijk eisen van toestemming en informatie. Het verdient volgens de minister aanbeveling een nieuwe toepassing zo snel mogelijk tot onderwerp van wetenschappelijk onderzoek te maken.
2. Het betreft wetenschappelijk onderzoek naar de werking van een geneesmiddel bij een nieuwe indicatie. Hierbij is een positief advies van een ethische commissie over het onderzoeksprotocol noodzakelijk.
3. Het betreft de toepassing van een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicaties die is geaccepteerd door de beroepsgroep van artsen op basis van wetenschappelijke gegevens. In dit geval heeft de behandeling geen experimenteel karakter.

Het uitgangspunt is dat er in Nederland in beginsel slechts geregistreerde geneesmiddelen worden voorgeschreven en toegepast. Er zijn echter situaties waar in de medische praktijk plaats is voor toepassing van een geregistreerd geneesmiddel voor een niet-geregistreerde indicatie.



## 6 Aanbevelingen door het zorgveld, aanbevelingen door het College voor zorgverzekeringen

Off-label voorschrijven, met name in relatie tot kindermedicatie, heeft de afgelopen tijd in meerdere Nederlandse publicaties veel aandacht gehad. In deze paragraaf wordt ingegaan op de aanbevelingen die daarbij zijn gegeven. De belangrijkste aanbevelingen worden samengevat. De aanbevelingen zijn ingedeeld in:

- Onderzoek en beschikbaar krijgen van kennis
- Verbetering van de registratie
- Bewust omgaan met off-label voorschrijven
- Overige aanbevelingen

In deze paragraaf wordt ook ingegaan op de aanbevelingen van het CVZ met betrekking tot kindermedicatie.

### Onderzoek en beschikbaar krijgen kennis

- De Wetenschapswinkel beveelt aan dat off-label gebruik in Nederland transparant moet worden. Naar de mate van off-label gebruik moet daarom meer onderzoek verricht worden, met name ook bij volwassenen. Ook zou er meer informatie moeten komen voor artsen en apothekers. Uit wetenschappelijk oogpunt bezien, is het volgens het Geneesmiddelenbulletin wenselijk om toepassingen van geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties zoveel mogelijk via wetenschappelijk onderzoek te laten verlopen. Hierdoor komt kennis over de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen sneller beschikbaar.
- Als er nieuwe middelen op de markt komen moet er volgens de Wetenschapswinkel meer begeleiding komen. De inzet van deze middelen moet goed worden gedocumenteerd en onderzoek verricht naar de indicaties waarvoor het middel wordt ingezet. Zo kunnen off-label indicaties eerder worden gesignaleerd en het onderzoek hiernaar worden gestimuleerd.
- Het is volgens het Geneesmiddelenbulletin wenselijk dat zowel onderzoekers als farmaceutische industrieën, elk door hen te starten onderzoek op een centraal en gemakkelijk toegankelijk punt melden. Afgewezen en teruggetrokken aanvragen betreffende uitbreiding van het toepassingsgebied van geneesmiddelen moeten sneller en gemakkelijker toegankelijk worden voor artsen en apothekers.
- Rand Europa beveelt bij kindermedicatie het stimuleren van klinisch onderzoek en bundeling en verspreiding van bestaande (ervarings)kennis aan. Het CVZ vindt dat er een farmacotherapeutisch kenniscentrum voor kinderen<sup>4</sup> moet komen en beveelt aan dat het ministerie van VWS financiële steun verleent bij de oprichting daarvan. Het CVZ beveelt verder aan dat er meer publieke middelen worden ingezet voor onafhankelijk klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen op terreinen waarvoor onvoldoende wetenschappelijk evidence beschikbaar is.
- Volgens Offringa et al. vraagt farmacotherapie bij kinderen om een nationaal plan van aanpak (PW 2002; 18: 627-629). Gepleit wordt voor drie acties: beter gebruik van reeds bestaande kennis; het efficiënt (gezamenlijk) ondernemen van nieuw empirisch onderzoek om de belangrijkste lacunes in de kennis te vullen; en het voeren van een coherent stimulerend beleid gericht op het wegnemen van de beleidsmatige en organisatorische knelpunten in dit veld. Specifiek worden genoemd een nationaal formularium en compendium, speerpunt farmacotherapie bij kinderen en een nationaal plan van aanpak.
- 't Jong raadt met name onderzoek bij kinderen aan van geneesmiddelen met bewezen werkzaamheid en effectiviteit bij potentieel levensbedreigende ziekten, vooral als deze geneesmiddelen bij volwassen ernstige bijwerkingen kunnen hebben.

<sup>4</sup> De KNMP is bezig met een opzet hiervoor. Inmiddels heeft het WINAp geïnteresseerden uitgenodigd voor een oprichtende vergadering van een 'Kenniscentrum voor Farmacotherapie voor Kinderen'.

Volgens het CVZ moet de reeds beschikbare kennis over kindermedicatie worden geordend naarmate deze kennis bewijskracht heeft en is ingebracht in een database.

- D Ten aanzien van de vraag of het ethisch wel verantwoord is om onderzoek bij kinderen uit te voeren, het volgende. Volgens 't Jong is vanuit een ethisch oogpunt de consequentie van de opvatting om geen geneesmiddelenonderzoek te doen bij kinderen te ernstig om te negeren. In het Pharmaceutisch Weekblad (2002; 18: 627-629) wordt de vraag gesteld wat nu onethischer is: ongecontroleerd experimenteren met geneesmiddelen bij kinderen of het eerst uitvoeren van goed ontworpen gecontroleerd onderzoek.

#### Verbetering van de registratie

- D Volgens 't Jong zorgen het falen van de farmaceutische industrie om de noodzakelijke studies te sponsoren, het falen van de registratieautoriteiten om regulering te doen naleven en het falen van de wetgeving om te bepalen dat alle geneesmiddelen met een potentieel gebruik bij kinderen daarop moeten worden geëvalueerd, ervoor dat het kind een therapeutische wees blijft. Het resultaat is dat off-label voorschrijven van geneesmiddelen vaak de enige keus is die artsen hebben. Regulering van pediatrisch labelen is nodig.

Het CVZ beveelt aan dat de Nederlandse overheid aandringt op het totstandkomen van regelgeving op Europees niveau die de industrie stimuleert tot het doen van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.

Maar het gaat natuurlijk niet alleen om verbetering van de registratie voor medicatie bestemd voor kinderen. Ook voor volwassenen en ouderen moet er naar worden gestreefd dat off-label schrijven niet hoeft voor te komen.

Het is dus aanbevelenswaardig dat door middel van registratie ervoor wordt gezorgd dat de noodzaak van off-label voorschrijven vermindert. Verbeteringen van het registratiesysteem vereisen grote inspanningen en de mobilisatie van politieke druk, publiciteit, en de wil van de verantwoordelijke beleidsmakers om de ernst van het probleem te erkennen.

- D De fabrikant moet volgens de Wetenschapswinkel worden gestimuleerd om onderzoek te verrichten naar nieuwe indicaties van geneesmiddelen en deze te registreren. Eén van de wijzen waarop dit kan gebeuren is door middel van een verlenging van de beschermtijd van het middel als er een nieuwe indicatie wordt geregistreerd<sup>5</sup>.
- D Recente wetgeving in Amerika en Europa zal volgens het Pharmaceutisch Weekblad (2002; 18: 625) leiden tot meer aandacht voor preregistratie-onderzoek bij kinderen, maar er is meer nodig dan dat. Er is behoefte aan specifieke geneesmiddelenformuleringen en -doseringen bij kinderen. Postmarketingonderzoek en vooral het onderzoek naar langetermijneffecten bij kinderen is van essentieel belang. De EMEA werkt inmiddels aan nieuwe richtlijnen voor het onderzoek van geneesmiddelen bij kinderen. De bedoeling is om een subsectie te maken waarin een doseringsschema wordt gegeven voor kinderen.
- D De Wetenschapswinkel beveelt een register van afgewezen en teruggetrokken indicaties en bijwerkingenregistratie wanneer (ernstige) bijwerkingen of verminderde werkzaamheid bij off-label voorschrijven aan het licht komen, aan. In de interviews van de Wetenschapswinkel werd door vertegenwoordigers van het CBG en de Inspectie beaamd dat het wenselijk is dat afgewezen nieuwe indicatiegebieden openbaar worden gemaakt.

#### Bewust omgaan met off-label voorschrijven

- D Volgens de Wetenschapswinkel moet de voorschrijver bewuster met het off-label voorschrijven van geneesmiddelen omgaan. Dit kan worden bewerkstelligd door de arts te stimuleren de patiënt en apotheker te informeren als hij off-label een geneesmiddel voorschrijft en dit vervolgens ook te documenteren. Men kan zich bij deze aanbeveling wel afvragen of de arts dat wil als hij verantwoordelijk voor de bijwerkingen wordt gesteld.

<sup>5</sup> Dit bergt wel een risico in zich: het bewust achterhouden van reeds bekende indicaties om op die manier de patenttijd kunstmatig te verlengen.

- Het is gewenst dat in F(T)TO's aandacht wordt gegeven aan het onderwerp off-label gebruik van geneesmiddelen. Het is daarbij het meest zinvol om het onderwerp in de context van een concreet ziektebeeld of geneesmiddelengroep te bespreken. Passend daarbij is het off-label gebruik van geneesmiddelen aan de hand van casus die in de praktijk voorkomen te bespreken. Ook het Geneesmiddelenbulletin wijst op de rol die het FTO kan spelen. Dit punt werd al genoemd in het antwoord van de minister op de kamervraag van 3 april 1996.

#### Overige aanbevelingen

- Als een arts besluit tot het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie waarvoor het niet is geregistreerd, zal hij/zij volgens het Geneesmiddelenbulletin uit het oogpunt van informatieplicht zeer uitdrukkelijk moeten vragen om informed consent van de patiënt. De arts dient de volledige verantwoordelijkheid te dragen voor zijn/haar keuze. Het Geneesmiddelenbulletin geeft ook aan dat het verstandig is een off-label voorschrift expliciet in het dossier van de patiënt te vermelden en de patiënt zeer kritisch te volgen.
- In het geval van het voorschrijven van een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie, zal volgens het Geneesmiddelenbulletin het vermelden van deze indicatie op het recept kunnen bijdragen tot een meer verantwoord afleverbeleid.

## 7 Aanbevelingen van DGV

#### De rol van de overheid

1. In twee kamervragen in 1996 heeft de toenmalige minister van VWS aangegeven dat off-label voorschrijven primair een verantwoordelijkheid van het veld is. DGV vindt dat het onderzoek van de Wetenschapswinkel duidelijk aantoont dat er relatief weinig bekend is over off-label voorschrijven. Er is meer onderzoek nodig, er moet een discussie worden gevoerd over de eisen met betrekking tot de toelating van geneesmiddelen tot de markt. In postmarketing surveillance zou meer aandacht kunnen worden besteed aan off-label voorschrijven (zie in het vervolg). Kortom er zijn voldoende redenen voor de overheid om wel degelijk in haar beleid aandacht te besteden aan het off-label gebruik van geneesmiddelen.
2. DGV vindt het nodig dat door middel van een brede discussie helder zou moeten worden op grond van welke criteria een arts zou mogen besluiten om een middel off-label voor te schrijven. Over deze criteria en de wijze waarop deze tot het al dan niet off-label voorschrijven zouden moeten leiden, zou een landelijke consensus moeten komen. De overheid kan een rol op zich nemen als aanjager van deze discussie, bijvoorbeeld door het (laten) organiseren van werkconferenties over off-label voorschrijven, of door het (laten) opstellen van zo'n set criteria.

#### Kindermedicatie

De in paragraaf 6 besproken aanbevelingen geven voldoende handvatten om de problematiek van off-label voorschrijven bij kinderen aan te pakken. DGV adviseert daarom het ministerie om na te gaan welke van de aanbevelingen met betrekking tot de kindermedicatie prioriteit verdienen en die zoveel mogelijk te stimuleren. DGV denkt dat op dit moment de aanbeveling om onderzoek te doen en kennis te verzamelen in Nederland over kindermedicatie het meest gemakkelijk is uit te voeren. Een farmacotherapeutisch kenniscentrum voor kinderen lijkt daarbij onmisbaar.

### Registratie; postmarketing surveillance

1. Er zal veel verbeterd moeten worden in de registratie, maar dat vereist dat op EU-niveau de regulering wordt aangepakt. Een openbaar dossier waarin wordt aangegeven welke indicaties niet zijn gehonoreerd en waarom niet, is onmisbaar. Wel vraagt DGV zich af hoe de eisen met betrekking tot postmarketing surveillance van geneesmiddelen zich verhouden tot het off-label gebruik van geneesmiddelen bij zowel kinderen als volwassenen. DGV denkt dat de postmarketing surveillance zich meer zou moeten richten op het off-label voorschrijven. Met name is het aanbevelenswaardig dat nieuw op de markt gebrachte geneesmiddelen met een groot omzetpotentieel, die geregistreerd zijn voor een nauw indicatiegebied, goed worden gevolgd. Met name de balans bijwerkingen versus werkzaamheid kan soms heel anders uitvallen dan verwacht.
2. Artsen moeten gestimuleerd worden om bij off-label voorschrijven en de indicatie en het effect van de behandeling te registreren. Vermelden van de indicatie op het recept kan daar een belangrijke bijdrage leveren. Alleen op deze manier is er inzicht te krijgen in de mate van off-label voorschrijven en voor welke indicaties en welke patiënten off-label wordt voorgeschreven.

### Onderzoek naar off-label voorschrijven bij volwassenen

1. Het valt op dat veel aandacht wordt gericht op kindermedicatie. Het off-label voorschrijven bij volwassenen krijgt minder aandacht en/of wordt niet gezien als een probleem. Tegelijkertijd valt echter op dat er weinig bekend is over de consequenties van het off-label voorschrijven bij volwassenen. Het is daarom aanbevelenswaardig om bij bijwerkingenmeldingen goed te onderzoeken in hoeverre er sprake is geweest van off-label voorschrijven. Deze taak kan expliciet aan het Lareb worden toebedeeld.
2. Met betrekking tot kindermedicatie heeft de commissie Beleidsonderzoek Geneesmiddelen en Hulpmiddelen van het College voor zorgverzekeringen (CVZ) het al eerder genoemde rapport uitgebracht. Daar er weinig bekend is over het off-label voorschrijven bij volwassenen is onderzoek naar eventuele gevolgen daarvan wenselijk. Ook uit het oogpunt van doelmatig voorschrijven is onderzoek nodig. DGV beveelt aan dat off-label voorschrijven wordt opgenomen in het programma Beleidsonderzoek geneesmiddelen van het CVZ.

### Voorlichting

1. Er dient onderzocht te worden in hoeverre voorlichting over het off-label voorschrijven van medicijnen aan patiënten moet worden gegeven. Daarbij moet ook worden onderzocht aan welke specifieke eisen de voorlichting aan kinderen en ouderen zou moeten voldoen. DGV beveelt aan om te kijken in hoeverre voorlichting over kindermedicatie aan de ouders wenselijk is.
2. Door het onderwerp off-label voorschrijven in het FTO te bespreken kunnen artsen en apothekers met elkaar afstemmen hoe de resultaten van de behandeling kunnen worden geregistreerd en hoe de medicatiebewaking en patiëntenvoorlichting zo optimaal mogelijk kunnen worden uitgevoerd. DGV vindt dan ook dat apart aandacht in FTO en FTTO aan kindermedicatie en off-label voorschrijven moet worden gegeven.
3. Artsen moeten worden gestimuleerd om bij elke off-label behandeling de patiënt te informeren over het off-label karakter van de behandeling.



## 8 Literatuur

- ▶ Hekster YA et al. Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie, Geneesmiddelenbulletin, 2000; 34: 139-147.
- ▶ Jabaaij L et al. Artrosemiddel in de lift. Medisch Contact 56: 42 (2001).
- ▶ Mantel et al. Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen in Nederland. Wetenschapswinkel Geneesmiddelen. Rijksuniversiteit Groningen. Maart 2002.
- ▶ Rapport Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen. Het College voor zorgverzekeringen. September 2002.
- ▶ Rijcken CAW et al. Off-label use of antipsychotics; the sex differences. Ingezonden voor publicatie.
- ▶ Special Kinderen en Geneesmiddelen I. Pharmaceutisch Weekblad 137: 18 (2002).
- ▶ Special Kinderen en Geneesmiddelen II. Pharmaceutisch Weekblad 137: 27 (2002).
- ▶ Unlicensed and off-label drug use in children, GW 't Jong, proefschrift 2002.
- ▶ Weiss E et al. Off-label use of antipsychotic drugs. Journal of clinical psychopharmacology 20 [6], 695-698. 2000.
- ▶ Vragen van de leden Bremmer, Lansink en Smits, Tweede Kamer, vergaderjaar 1995-1996, Aanhangsel, pagina 2137.
- ▶ Vragen van de leden Bremmer, Lansink en Smits, Tweede Kamer, vergaderjaar 1996-1997, Aanhangsel, pagina 105-106.

# Bijlage 1

## Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen in Nederland

onderzoek uitgevoerd door de Wetenschapswinkel geneesmiddelen van de Rijksuniversiteit Groningen (maart 2002)

Het onderzoek bestond uit een literatuurstudie naar het off-label gebruik van geneesmiddelen en een aantal interviews over off-label gebruik. Geïnterviewd werden vertegenwoordigers van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen, College van zorgverzekeringen, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst, Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, Stichting Landelijke Registratie Bijwerkingen, Landelijke Huisartsen Vereniging, Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie, Nederlandse vereniging van de research-georiënteerde farmaceutische industrie (Nefarma), Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers.

De onderzoeksvragen van het onderzoek waren:

- In welke mate komt off-label gebruik van geneesmiddelen voor in Nederland?
- Vormt off-label gebruik van geneesmiddelen een probleem in Nederland?
- Welke aanbevelingen zijn er om het eventuele probleem van off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland in te perken?

Daarnaast zijn er vragen gesteld over de doelgroep waarbij off-label gebruik van geneesmiddelen het meeste voorkomt, over redenen voor een arts om off-label voor te schrijven, over of de informatie en documentatie omtrent off-label gebruik wel voldoende is, over registratie van indicaties van geneesmiddelen en over de vergoeding bij off label gebruik van geneesmiddelen. Tevens zijn er bij elk interview een aantal vragen gesteld die specifiek zijn voor de verschillende organisaties en die betrekking hebben op off-label gebruik van geneesmiddelen. Een voorbeeld hiervan is een vraag aan het Lareb of er meer bijwerkingen optreden als een geneesmiddel voor een off-label indicatie wordt ingezet dan voor een geregistreerde indicatie.

De conclusies van het onderzoek zijn de antwoorden op de hiervoor genoemde onderzoeksvragen. Deze luiden:

### 1 In welke mate komt off-label gebruik van geneesmiddelen voor in Nederland?

In de wetenschappelijke literatuur staat weinig vermeld over de mate waarin off-label gebruik van geneesmiddelen voorkomt. De meeste studies beperken zich tot kinderen en daarbij is ongeveer een derde van alle recepten die worden voorgeschreven off-label. Tevens zijn er studies gedaan bij specifieke groepen patiënten, zoals AIDS patiënten, zwangeren en psychiatrische patiënten. Echter, er is nog geen algemeen beeld van de mate van off-label gebruik bij volwassenen. Ook zijn de studies die Nederland betreffen erg schaars. Over de mate waarin geneesmiddelen off-label worden ingezet bestaat bij de vertegenwoordigers van de diverse organisaties geen eenduidig antwoord. De antwoorden variëren van 0 tot 100% van de nieuwe geneesmiddelen. Dit is erg afhankelijk van het soort geneesmiddel en voor welke ziekte het bedoeld is.

## 2 Vormt off-label gebruik van geneesmiddelen een probleem in Nederland?

Als er naar de wetenschappelijke literatuur wordt gekeken is er een studie van Turner et al., waarin staat beschreven dat er waarschijnlijk een hogere risico op bijwerkingen is als geneesmiddelen off-label of unlicensed worden gebruikt. Verder zijn er uitsluitend casus beschreven in de wetenschappelijke literatuur waarin staat dat er een bijwerking of probleem is opgetreden bij het off-label gebruik van geneesmiddelen. Deze zijn echter ook schaars. De vertegenwoordigers van de organisaties schatten het probleem zeer verschillend in, van serieus tot niet-afwezig.

## 3 Welke aanbevelingen zijn er om het eventuele probleem van off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland in te perken?

Omdat elke organisatie een ander perspectief heeft, zijn de aanbevelingen van de diverse organisaties ook verschillend. De meest genoemde aanbevelingen worden hier op een rij gezet:

- Off-label gebruik in Nederland moet transparant worden. Naar de mate van off-label gebruik in Nederland moet daarom meer onderzoek verricht worden. Er is wel onderzoek verricht onder kinderen, maar er zou meer onderzoek moeten worden opgezet voor volwassenen. Ook zou er meer informatie moeten beschikbaar komen voor voorschrijvers en apothekers waarin off-label indicaties van geneesmiddelen op een rijtje worden gezet en beoordeeld. De KNMP is bezig om een opzet te maken voor een naslagwerk door aan bepaalde off-label indicaties van geneesmiddelen een puntenwaardering toe te kennen.
- Als er nieuwe middelen op de markt komen moet er meer begeleiding plaatsvinden. De inzet van deze middelen moet goed worden gedocumenteerd en er moet onderzoek verricht worden naar de indicaties waarvoor het middel wordt ingezet. Zo kunnen off-label indicaties eerder worden gesignaleerd en kan onderzoek hiernaar worden gestimuleerd.
- De fabrikant moet worden gestimuleerd om onderzoek te verrichten naar nieuwe indicaties van geneesmiddelen en deze te registreren. Eén van de manieren waarop dit kan gebeuren is door middel van een verlenging van de beschermtijd van het middel als er een nieuwe indicatie wordt geregistreerd.
- De voorschrijver moet bewuster met het off-label voorschrijven van geneesmiddelen omgaan. Dit kan worden bewerkstelligd door aan de ene kant de arts te stimuleren de patiënt en de apotheker te informeren als hij off-label een geneesmiddel voorschrijft en dit vervolgens ook te laten documenteren. Aan de andere kant moet er meer aandacht in F(T)TO's worden gegeven aan het onderwerp off-label gebruik van geneesmiddelen. Het is niet zinvol om het onderwerp in algemene zin op de agenda te plaatsen, maar altijd in context van een ziektebeeld of geneesmiddelengroep te bespreken. Passend daarbij is het off-label gebruik van geneesmiddelen aan de hand van casus die in de praktijk voorkomen te bespreken.

## Bijlage 2

### Rapport Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen

het College voor zorgverzekeringen (september 2002)

In september 2002 heeft het CVZ in het kader van het beleidsonderzoek geneesmiddelen een rapport Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen uitgebracht. Dit rapport is onder meer gebaseerd op het onderzoek van Rand Europe. Het ging om vier onderzoeksvragen:

1. In kaart brengen van de knelpunten die een optimale farmacotherapeutische behandeling bij kinderen in de weg staan.
2. Het identificeren van mogelijke oplossingsrichtingen voor de gevonden knelpunten.
3. Nagaan in hoeverre een organisatiestructuur, die zich specifiek met farmacotherapie bij kinderen bezighoudt, één van de oplossingen kan zijn en welke kenmerken die organisatiestructuur zou moeten hebben.
4. Het identificeren van de behoefte aan onderzoek naar specifieke geneesmiddelen voor toepassing bij kinderen: over welke geneesmiddelen bestaat op korte termijn de grootste behoefte aan informatie en welk type onderzoek (naar bijvoorbeeld effectiviteit, bijwerkingen of langtermijneffecten) is nodig.

Er werden vijf knelpunten geïdentificeerd door de bij het onderzoek betrokken inhoudelijke begeleidingscommissie die prioriteit verdienen bij het vinden van een oplossing. Het gaat om:

1. Financiële problemen ten aanzien van de totstandkoming van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.
2. Gebrek aan kennis over potentieel bij kinderen te gebruiken en reeds bij kinderen gebruikte geneesmiddelen.
3. Gebrekkige disseminatie van kennis over farmacotherapie bij kinderen.
4. Onvoldoende ervaring van praktijkervaringen van artsen.
5. Gebrek aan basale farmacologische kennis met betrekking tot kinderen.

Er werden door de begeleidingscommissie vier maatregelen genoemd die de grootste bijdrage zouden kunnen leveren aan het wegnemen van de belangrijkste knelpunten:

1. Het oprichten van een kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen.
2. De introductie van een module farmacologie in de opleiding tot kinderarts.
3. De ontwikkeling van een landelijk kinderformularium.
4. De introductie van (financiële) stimulansen (bijvoorbeeld subsidies) voor klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.

Het CVZ geeft aan dat er een informatiebehoefte is voor een aantal geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen als gevolg van zowel een gebrek aan klinisch onderzoek als disseminatie van kennis.



Met betrekking tot het knelpunt “financiën” wordt ingegaan op de vraag wie verantwoordelijk is voor de financiering van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, met name bij geneesmiddelen waarvan het patent is verlopen: de overheid of de farmaceutische industrie. Deze vraag wordt in het rapport van het CVZ niet opgelost.

Conclusies en aanbevelingen van het CVZ:

- Het CVZ beveelt aan dat het ministerie van VWS financiële steun verleent aan de oprichting van een farmacotherapeutisch kenniscentrum.
- Belangrijke aandachtsgebieden voor klinisch geneesmiddelenonderzoek liggen bij gedragmedicatie en psychofarmaca, pijnbestrijding, nieuwe anti-epileptica, middelen tegen slaapstoornissen en gastro-intestinale middelen.
- Het CVZ beveelt aan dat de Nederlandse overheid aandringt op het totstandkomen van regelgeving op Europees niveau die de industrie stimuleert tot het doen van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.
- Het CVZ beveelt aan dat er meer publieke middelen worden ingezet voor onafhankelijk klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen op terreinen waarvoor onvoldoende wetenschappelijk evidence beschikbaar is.
- De reeds beschikbare wetenschappelijke kennis moet worden geordend naar de mate waarin deze kennis bewijskracht heeft. Deze kennis wordt ingebracht in een database die beheerd zou kunnen worden door het kenniscentrum.
- Het CVZ zal de geneesmiddelspecifieke informatie over het voorschrijven bij kinderen in het Farmacotherapeutisch Kompas uitbreiden.











DGV NEDERLANDS INSTITUUT  
VOOR VERANTWOORD MEDICIJNGEBRUIK

Postbus 3089, 3502 GB Utrecht  
Churchilllaan 11, 3527 GV Utrecht  
tel 030 291 62 16 fax 030 296 29 12  
[post@dgvinfo.nl](mailto:post@dgvinfo.nl) [www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl)

DGV